

論文審査の結果の要旨

氏名 山本 遼介

本論文は、真核生物の細胞運動器官、鞭毛・繊毛の力発生を担うタンパク質複合体ダイニンの構築機構に関する研究成果をまとめたものである。鞭毛・繊毛の運動は、その内部構造（軸糸）中の周辺微小管がダイニンと相互作用してすべり運動を発生することによって生じる。軸糸ダイニンは微小管上に2列に規則正しく配列し、外側のものを外腕ダイニン、内側のものを内腕ダイニンと呼ぶ。外腕ダイニンが単一の分子複合体であるのに対し、内腕ダイニンは複数種が存在する。これまで外腕の組成や構築機構に関して多くの研究が行われてきたが、内腕ダイニンについては少数の研究しか行われてこなかった。鞭毛・繊毛内に存在する複数の内腕ダイニン種がどのようにして構築されているのかについては、多くのことが謎として残されている。申請者はこの問題に対する手がかりを得るため、鞭毛研究のモデル生物であるクラミドモナスを用いた研究を行った。

本論文は4章からなる。第1章と第2章で扱われている研究では、軸糸微小管上に内腕ダイニンが結合する機構を探るため、新規な軽鎖の同定が試みられた。クラミドモナスは7種の主要な内腕ダイニン（分子種a~g）を持つ。このうち分子種fは2本の重鎖を持つ双頭ダイニンであり、残りの6つの分子種は1本の重鎖を持つ単頭ダイニンである。単頭ダイニンのサブユニットとして、これまでにアクチン、セントリン、p28の3種のタンパク質が同定されていたが、申請者は新たに2種の新規内腕ダイニン軽鎖（p44、p38）を同定した。p44とp38は、いずれも分子種dの新規軽鎖であった。これらのタンパク質は原生物からヒトにいたるまで、運動性の鞭毛・繊毛を持つ生物に広く保存されていた。また意外なことに、分子種dを軸糸内に持たないクラミドモナス変異株の軸糸内にも存在し、その軸糸内で複合体を形成していることが示された。これより、p44とp38は軸糸微小管上への分子種dの「結合座」の一部を形成していると結論された。

第3章では、分子種fの新たな軽鎖、FAP120の同定と解析が述べられている。この新規軽鎖は、上記の研究過程で同定されたもので、分子種fと機能的に関連していることが判明した。軸糸上での構築に必須ではないが、興味深いことに、その軸糸内での存在量が分子種fの活性制御中間鎖IC138の存在量と強い相関を示したのである。このことは、FAP120がこの分子種の活性制御に関与していることを示唆している。分子種fの制御機構は、鞭毛運動調節機構の理解の上で本質的であると考えられているので、この新規タンパク質の発見は重要である。

次に、第4章では、内腕ダイニンの組成と構築についての更なる理解を得るため、新たな変異株の解析を行った研究の結果が述べられている。申請者は、単頭内腕ダイニン分子が大きく減少する新規内腕変異株(*ida10*)の単離に成功し、その原因遺伝子を同定した。*ida10*の原因遺伝子がコードするタンパク質は、運動性の鞭毛・繊毛を持つ生物に広く保存されており、ダイニン形成因子として近年報告されたPF13/Ktuと類似のPIHドメインを持っていた。PF13/Ktuはシャペロンのco-factorとしての機能を持ち、外腕ダイニンの細胞質内での構築に必須であることが示されている。これより*ida10*の原因遺伝子産物もPF13/Ktu同様、細胞質内での特定の内腕ダイニン分子種の構築に関わっていると結論された。また、*ida10*は単頭内腕ダイニン以外に、外腕ダイニンにも

軽微な欠陥を持つことが分かった。したがって、クラミドモナスでは、軸糸ダイニンの細胞質内における構築に、2種のPIHドメインを持つタンパク質がダイニンのグループごとに使い分けられていると考えられる。また、遺伝子データベースの検索により、運動性の鞭毛・繊毛を持つ生物の多くが、PIHドメインを持つタンパク質を3～4種類持つことが示された。この結果は、様々な生物において、PIHドメインを持つ複数のタンパク質がダイニンの構築に関わっている可能性を提示するものである。

以上、本論文で述べられた研究は、内腕ダイニンの構築機構の理解に手がかりを与えるとともに、内腕ダイニンの組成と構築機構が予想をはるかに超えて進化的に保存されているという、重要な知見を提示するものである。したがって、本論文は博士論文としての十分な内容を持つものと認められる。また、本研究は論文提出者を含めて4人の共同研究であるが、論文提出者が主体となって行ったものであり、論文提出者の寄与が十分であると判断する。したがって、審査員全員一致で、申請者に博士〔理学〕の学位を授与できるものと認める。